Beiträge
zur
Kenntniss des Morphins
sowie der Bestandtheile der
Eschscholtzia californica.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei der

Hohen philosophischen Facultät der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen

eingereicht von

Wilhelm Danckwortt
aus Magdeburg.

MARBURG.
Buchdruckerei Oscar Ehrhardt.
1890.

Seinem theueren Vater

in dankbarer Liebe

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545817_0133

Bei den Untersuchungen, welche Raoult [1]) über die Molekulardepression des Morphins angestellt hat, kam er zu Resultaten, welche ihn veranlassten, die gewöhnlich angenommene Morphinformel $C^{17} H^{19} NO^3$ zu verdoppeln. Dieses Resultat würde allerdings die Ansicht von Wright [2]) bekräftigen, welcher ebenfalls die doppelte Formel annimmt, wofür besonders auch die nach Wright und Becket [3]) vorhandene Existenz von drei isomeren Diacetylmorphinen [4]) sprechen würde.

Da diese Annahmen aber im Widerspruch stehen mit den Erfahrungen in Betreff des chemischen Verhaltens des Morphins, sowie mit den Schlüssen, welche aus der Molekulardepression des dem Morphin so nahe verwandten Codeins zu ziehen sind, so trat ich auf Anregung des Herrn Professor Dr. E. Schmidt der Untersuchung der Acetylderivate des Morphins näher, um aus deren Ergebniss einen Schluss auf die Molekulargrösse des Morphins ziehen zu können. Als ich hierbei zu dem Resultate gekommen war, dass nur zwei Monoacetylderivate des Morphins (Diacetylderivate Wrights) existieren, und in Folge dessen die Annahme der doppelten Morphinformel einer Hauptstütze beraubt wird, erschien eine Arbeit von Klobukow [5]), aus dessen Untersuchungen über die Molekulardepression des Morphins sich ergeben hat, dass demselben die einfache Formel

---

1) Ann. de ch. et de ph. 8. 327 u. 2. 72.
2) Chem. Soc. Journ. 12. 1033.
3) Journ. Chem. Soc. 13. 312.
4) Nach der verdoppelten Formel bezeichnet.
5) Zeitschr. f. phys. Chem. XII, 476.

zukommt, wodurch das von mir erhaltene Resultat eine willkommene Bestätigung fand.

Im Anschluss hieran stellte ich einige Versuche darüber an, ob durch den Eintritt der Acetylgruppen die Beständigkeit des Morphins in ähnlicher Weise erhöht wird, wie es bei der Bildung des Codeins durch den Eintritt der Methylgruppe der Fall ist, was aus der Bildung des Nitrocodein [1]), sowie aus der Einwirkung von Brom [2]) und Phosphorpentachlorid [3]) auf Codein hervorgeht. Da ich aber weder durch Einwirkung von Salpetersäure auf Diacetylmorphin, noch durch die Einwirkung von Brom die erwarteten analogen Reaktionsprodukte erhielt, so nahm ich von weiteren Versuchen hierüber Abstand.

Dagegen versuchte ich die Lösung des Widerspruchs, der sich in der Literatur in Betreff des Einwirkungsprodukts von überschüssigem Benzoylchlorid auf Morphin [4]) findet.

Weiterhin suchte ich dann noch zu ermitteln, in wie weit die Hydroxylgruppen des Morphins beteiligt sind bei der Bildung der durch Austritt von Wasser resp. Wasserstoff entstandenen Morphinderivate, des Apomorphins und des Oxydimorphins.

Sodann führte ich noch einige Untersuchungen aus, ob nicht durch Einwirkung von Aethylenbromid, Methylenjodid oder Monochloressigsäure auf Morphin in ähnlicher Weise Additionsprodukte zu erzielen seien, wie es zum Beispiel bei der Einwirkung jener Körper auf Brucin [5]) und Strychnin [6]) der Fall ist.

Während ich mit den genannten Versuchen beschäftigt war, erschien in der Pharmaz. Zeitung [7]) eine Mitteilung, nach der in der Eschscholtzia californica, einer Papaveracee, Morphin enthalten sein sollte.

---

1) Anderson, Annal. 77. 358.
2) Anderson, Ann. 77. 362 u. v. Gerichten Ann. 210. 111.
3) Anderson, Ann. 210. 107.
4) Polstorff. Ber. XIII. 98. Wright u. Rennie. Journ. Chem. Soc. 37. 610.
5) Schad u. Will, Berichte Jahrg. 61. 542.
6) Ebenda u. Römer Zeitschr. Chem. 1871. 435.
7) Pharm. Zeit. XXXIV, 3. 911.

Nach Abschluss der vorstehend angeführten Versuche über das Morphin schien es daher von Interesse zu sein, im Anschluss daran jene Angabe auf ihre Richtigkeit zu prüfen.

Acetylderivate des Morphins.

Zunächst schritt ich zur Untersuchung der Acetylderivate des Morphins, beginnend mit dem Diacetylmorphin.[1])

Bevor ich mir das Ausgangsmaterial für die weiteren Untersuchungen darstellte, führte ich mit kleineren Mengen Morphin zwei Versuche zur Ermittelung der besten Bereitungsweise des Diacetylmorphins aus. Zuerst schlug ich den von Wright und Beckett[2]) angegebenen Weg ein, und liess überschüssiges Essigsäureanhydrid auf Morphin einwirken. Bei dem zweiten Versuch wurde statt des Essigsäureanhydrids Acetylchlorid angewandt.

Nach der ersten Methode verfuhr ich in der Weise, dass ich einen Teil wasserfreies Morphin mit zwei Teilen Essigsäureanhydrid in einem Kölbchen mit aufgesetztem Steigrohr auf der Asbestpappe ca. 4 Stunden lang bis zum Sieden erhitzte. Die hierdurch resultierende braune, dickflüssige Masse löste ich in Wasser auf und fällte dann die Base mit Natriumcarbonat aus. Zuerst schied sich hierbei ziemlich viel einer bräunlichen, harzartigen Masse ab, die sich beim Umrühren der Flüssigkeit mit einem Glasstab hauptsächlich an diesen ansetzte und so schon zum grössten Teil von der mit ausgeschiedenen Base getrennt werden konnte.

Nach dem Absetzen, Abfiltrieren und Auswaschen des gebildeten Niederschlages mit Wasser wurde derselbe getrocknet und dann aus Aether umkrystallisiert.

Die Darstellung des Diacetylmorphins durch Behandlung von Morphin mit Acetylchlorid wurde in der Weise ausgeführt, dass ich wasserfreies Morphin mit der mehrfachen

---

[1]) Im Folgenden werden, ausgehend von der einfachen Morphinformel, die Bezeichnungen Mono- und Diacetylmorphin gebraucht werden, entsprechend dem Di- und Tetraacetylmorphin Wrights.

[2]) Journ. Chem. Soc. 12. 1033.

Menge Acetylchlorid auf dem Wasserbade in einem Kölbchen mit aufgesetztem Rückflusskühler circa 4 Stunden erhitzte. Es resultierte nach dieser Zeit eine gelbliche, klare Lösung. Nach dem Abdestilliren des überschüssigen Acetylchlorids löste ich den Rückstand in Wasser auf und fällte die Base durch Natriumcarbonat aus. Es zeigte sich hierbei, dass bei dieser Bereitungsweise bei weitem weniger von der bräunlichen, harzartigen Substanz gebildet wurde, als bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid, und dass die gewonnene Base leichter durch Umkrystallisieren zu reinigen war, als bei obigem Versuch.

Bei der weiteren Darstellung einer grösseren Menge des Präparats gab ich daher der zweiten Darstellungsweise den Vorzug.

Bei Versuchen, die ich behufs Umkrystallisation ausser mit Aether noch mit verschiedenen anderen Lösungsmitteln anstellte, erwies sich der Essigäther als das geeignetste Material zur leichten Gewinnung gut ausgebildeter, reiner Krystalle.

Die erzielten Krystalle des Diacetylmorphins erwiesen sich sämmtlich frei von Krystallwasser und schmolzen bei 169°.

Um die durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Essigäther erhaltenen rein weissen Krystalle als Diacetylmorphin zu charakterisieren, unterwarf ich die bei 100° getrocknete Substanz der Elementaranalyse.

Die Verbrennung im Sauerstoffstrome über Kupferoxyd mit vorgelegter reduzierter Kupferspirale ergab:

I. 0,3901 gr = 0,9735 CO^2 und 0,2172 H^2O,

II. 0,3025 gr = 0,7552 CO^2 und 0,1763 H^2O.

Bei einer Stickstoffbestimmung, nach der Kjeldahl'schen Methode ausgeführt, neutralisierte das aus 0,2292 gr gebildete Ammoniak 5,9 cm. $^1/_{10}$ Normalsalzsäure, was einem Gehalt von 3,6 % N entspricht.

Es wurden demnach gefunden:

	I	II	III
C	68,11 %	68,08 %	—
H	6,16 %	6,47 %	—
N	—	—	3,6 %.

Der Berechnung nach verlangt das Diacetylmorphin von der Formel

$$C^{17} H^{17} (C^2 H^3 O)^2 NO^3$$

C 68,29 %
H 6,24 %
N 3,79 %.

Das Platindoppelsalz, dargestellt durch Zusatz von überschüssigem Platinchlorid zur Lösung des Diacetylmorphins in verdünnter Salzsäure und Auswaschen des gefällten Doppelsalzes mit wenig Wasser, war amorph und erwies sich als frei von Krystallwasser.

Zwei Platinbestimmungen des bei 100° getrockneten Doppelsalzes ergaben:

I 0,2045 gr = 0,035 Pt = 17,11 % Pt,
II 0,221 gr = 0,0378 Pt = 17,1 % Pt.

Das Platinsalz von der Formel

$$[C^{17} H^{17} (C^2 H^3 O)^2 NO^3 HCl]^2 PtCl^4$$

erfordert 16,95 % Pt.

Das Goldsalz, analog dem Platinsalz dargestellt, war ebenfalls amorph und frei von Krystallwasser.

Bei zwei Goldbestimmungen des bei 100° getrockneten Doppelsalzes hinterliessen:

I 0,3956 gr = 0,1088 gr Au = 27,5 % Au,
II 0,2633 gr = 0,0727 gr Au = 27,61 % Au.

Das Salz von der Formel

$$C^{17} H^{17} (C^2 H^3 O)^2 NO^3 HCl . Au Cl^3$$

erfordert 27,68 % Au.

Wie aus den angeführten Analysen hervorgeht, bestand also das durch Behandlung von Morphin mit überschüssigem Acetylchlorid erhaltene Einwirkungsprodukt aus Diacetylmorphin.

Dieses gab nachstehende Alkaloidreactionen:

Concentrierte Schwefelsäure löst es ohne Färbung, concentrierte Salpetersäure mit hellgelber, allmälig schön hellgrün und schliesslich wieder hellgelb werdender Farbe auf.

Mit concentrirter Schwefelsäure eine halbe Stunde lang auf 100° erhitzt, erzeugt es auf Zusatz einer Spur Salpetersäure eine blutrote Farbe. Mit Eisenchloridlösung giebt das Diacetylmorphin keine Färbung; Jodsäurelösung wird nicht reduciert.

Erdmann'sches Reagens löst das Diacetylmorphin mit schwach gelblicher, Vanadinschwefelsäure mit schwach rötlicher Farbe, die sehr beständig ist. Froehde's Reagens wird kirschrot gefärbt; die Farbe geht allmälig durch schmutzig Rot in Gelb über.

Verschiedene Versuche, durch Verseifen die Acetylgruppen abzuscheiden und dann direkt zu bestimmen, lieferten sämmtlich eiu negatives Resultat.

Einige Versuche stellte ich in der Weise an, dass ich das Diacetylmorphin mit einer bestimmten Menge Normalkalilauge bis zur Lösung erwärmte, und dann nach dem Erkalten mit Normalsalzsäure titrierte. Stets wurden jedoch hierbei mehrere Prozente Acetyl zuviel gefunden.

Gleich unbrauchbare Resultate lieferten die Versuche, das Diacetylmorphin mit Schwefelsäure zu verseifen und die freie Essigsäure dann im Wasserdampfstrome abzudestillieren.

Schliesslich verseifte ich erst das Diacetylmorphin mit Kalilauge, setzte darauf Schwefelsäure im Ueberschuss zu und destillierte dann die freie Essigsäure im Wasserdampfstrome ab. Auch dieser Versuch hatte jedoch nur einen negativen Erfolg.

Wie Wright und Becket [1]) angeben, wird das Diacetylmorphin beim Kochen mit Wasser zersetzt.

Bei den Untersuchungen, die ich hierüber anstellte, zeigte es sich, dass durch das Kochen eine Acetylgruppe abgespalten wird und α Monoacetylmorphin entsteht. Dieses kann leicht durch Zusatz von Salzsäure zu der eingeengten Lösung des Monoacetylmorphins in Gestalt des schwer löslichen Hydrochlorats erhalten werden.

---

[1]) Journ. Chem. Soc. 12. 1033.

Aus dem Diacetylmorphin lässt sich auf diese Weise das α Monoacetylmorphin bei weitem bequemer darstellen, wie nach der Angabe von Wright und Becket [1]) durch Erhitzen von Morphin mit zwei Teilen Eisessig, wie sich bei einem spateren Versuch nach dieser Methode herausstellte.

Dass das durch Kochen des Diacetylmorphins mit Wasser erhaltene Präparat ein Monoacetylmorphin, und zwar identisch war mit dem von Wright und Becket durch Erhitzen von einem Teil Morphin mit zwei Teilen Eisessig gewonnenen α Monoacetylmorphin, ging erstens aus der Analyse des salzsauren Salzes und des Platinsalzes hervor, sodann auch aus der schweren Löslichkeit des salzsauren Salzes.

Bei der Wasserbestimmung des lufttrocknen Hydrochlorats verloren, bei 100° bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

0,25 gr 0,0334 gr H^2O = 13,36 % H^2O,

entsprechend einem Gehalt von 3 Molekülen Krystallwasser. Das Salz von der Zusammensetzung, $C^{17} H^{18} (C^2 H^3 O) NO^3$. $HCl + 3 H^2 O$ verlangt einen Verlust von 12,93 % $H^2 O$.

Dieser Krystallwassergehalt stimmt auch überein mit dem von Becket und Wright [1]) gefundenen.

Die Verbrennung des wasserfreien Salzes im Sauerstoffstrome über Bleichromat mit vorgelegter reduzierter Kupferspirale ergab:

0,2166 gr = 0,4956 $C O^2$ und 0,126 $H^2 O$

entsprechend 62,4 % C. 6,46 % H.

Die Formel $C^{17} H^{18} (C^2 H^3 O) NO^3 HCl$ erfordert 62,72 % C 6,05 % H.

Das Platinsalz stellte ich in der Weise dar, dass ich die heisse Lösung des Hydrochlorats in überschüssige Platinchloridlösung hineingoss, und das ausgeschiedene amorphe Doppelsalz nach dem Erkalten und Absaugen der Mutterlauge mit wenig Wasser auswusch.

Das Platinsalz war frei von Krystallwasser.

---

[1]) Journ. Chem. Soc. 12. 1033.

Bei einer Platinbestimmung des bei 100° getrockneten Salzes hinterliessen

0,2488 gr = 0,046 gr Pt = 18,49 % Pt.

Das Platinsalz von der Formel

$$[C^{17} H^{18} (C^2 H^3 O) NO^3, HCl]^2 Pt Cl^4$$

verlangt 18,35 % Pt.

In den ätherischen Mutterlaugen des Diacetylmorphin waren, wie auch Wright und Becket [1]) angeben, kleine Mengen von α Monoacetylmorphin enthalten, welches leicht durch Behandlung mit Salzsäure als schwerlösliches Hydrochlorat isoliert werden konnte.

Durch die geringe Löslichkeit, sowie durch eine Platinbestimmung des daraus dargestellten Platinsalzes wurde auch letzteres Präparat als α Monoacetylmorphin charakterisiert 0,3438 gr = des Doppelsalzes geben 0,0628 gr Pt = 18,3 % Pt statt 18,35 % der Berechnung nach.

Das α Monoacetylmorphin liefert folgende Reaktionen:

Concentrierte Schwefelsäure giebt eine farblose, concentrierte Salpetersäure eine blutrote, allmälig gelb werdende Lösung.

Mit concentrierter Schwefelsäure eine halbe Stunde lang auf 100° erhitzt giebt es auf Zusatz einer Spur Salpetersäure eine blutrote Färbung.

Mit Eisenchloridlösung giebt das α Monoacetylmorphin keine Färbung; Jodsäurelösung wird reduciert.

Erdmann'sches Reagens löst das α Monoacetylmorphin mit gelblicher, Vanadinschwefelsäure mit unbestimmter Farbe, die von Rötlich durch Bläulich in Grünlich übergeht. Froehde's Reagens giebt eine schön violette Färbung, die schnell verschwindet, darauf bläulich und schliesslich gelb wird.

Die leichte Abspaltbarkeit der β Acetylgruppe durch Kochen mit Wasser steht auch im Einklang mit den Angaben von Becket und Wright, wonach das β Monoacetylmorphin weniger beständig ist, wie das α Monoacetylmorphin, was daraus hervorgeht, dass die β Acetylgruppe schon durch

[1]) Journ. Chem. Soc. 12. 1033.

Ammoniak, sowie auch durch einen Ueberschuss von Salzsäure beim Stehen der betreffenden Lösungen abgespalten wird.

Es dürfte hieraus wohl hervorgehen, dass die Acetylgruppe im α Monoacetylmorphin jedenfalls das Wasserstoffatom der Alkoholhydroxylgruppe, im β Monoacetylmorphin das der Phenylhydroxylgruppe ersetzt hat, da in letzterer die Acetylgruppe lockerer gebunden sein dürfte, als im Alkoholhydroxyl.

Behufs Darstellung des α Monoacetylmorphins nach der von Becket und Wright angegebenen Methode kochte ich wasserfreies Morphin circa 4 Stunden mit dem Doppelten seines Gewichts Eisessig in einem Kölbchen mit aufgesetztem Rückflusskühler. Das Einwirkungsprodukt löste ich in Wasser auf, setzte Ammoniak im Ueberschuss zu und schüttelte sodann mit Aether aus. Nach Becket und Wright sollen aus dieser ätherischen Lösung reichliche Mengen von Krystallen erhalten werden. Ich konnte jedoch nur eine ziemlich geringe Ausbeute erzielen.

Die nach dem Umkrystallisieren aus Aether erhaltenen feinen, säulenförmigen Krystalle waren wasserfrei. Den Schmelzpunkt derselben fand ich bei 187° liegend.

Um das β Monoacetylmorphin, welches sich von der α Verbindung hauptsächlich durch die äusserst leichte Löslichkeit seines Hydrochlorats unterscheidet, darzustellen, wurde nach Becket und Wright [1]) wasserfreies Morphin mit Essigsäureanhydrid im molekularen Verhältnis circa 5 Stunden auf 100° erhitzt, das Reaktionsprodukt sodann in Wasser gelöst und die freie Base mit Natriumcarbonat abgeschieden. Die Eigenschaften der durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Aether erhaltenen reinen Base stimmten mit den von Becket und Wright angegebenen überein.

Ich konnte das Präparat ebenfalls nur amorph erhalten. Das Hydrochlorat war in Wasser äusserst leicht löslich. Bei der Beobachtung des Schmelzpunktes zeigte es sich, dass der β Monoacetylmorphin jedenfalls bei 180° zersetzt wird. Bei

---

[1]) Journ. Chem. Soc. 12. 1033.

dieser Temperatur schmolz es zum kleinen Teil, vollständig aber erst unter Schwärzung bei ungefähr 230 °.

Durch Zusatz von Platinchlorid zur Lösung des β Acetylmorphins in verdünnter Salzsäure stellte ich das Platinsalz dar. Dasselbe war amorph und frei von Krystallwasser.

Eine davon ausgeführte Platinbestimmung ergab: 0,2343 gr = 0,0431 Pt. = 18,39 % Pt. Das Doppelsalz von der Formel $[C^{17} H^{18} (C^2 H^3 O) NO^3 HCl]^2 Pt. Cl^4$ erfordert 18,35 % Pt.

Bei der Darstellung des β Monoacetylmorphins soll nun neben dem letzteren nach Becket und Wright[1]) das dritte Isomere, das γ Monoacetylmorphin gebildet werden. Es gelang mir jedoch nur aus dem Reactionsprodukt ausser der β Verbindung kleine Mengen der α Verbindung, sowie von unverändertem Morphin zu isoliren; geringe Mengen von Diacetylmorphin werden jedenfalls auch gebildet.

Es war mir aber nicht möglich, einen Körper von der gleichen Zusammensetzung, aber anderen Eigenschaften, wie sie dem α und β Monoacetylmorphin zukommen, das sogenannte γ Monoacetylmorphin zu erhalten.

Durch dieses Resultat der Untersuchung wurde also die Annahme, dass nur zwei Monoacetylmorphine existieren, bestätigt. Wie in der Einleitung erwähnt, steht dieses Ergebnis auch im Einklang mit den neueren Untersuchungen über die Molekulargrösse des Morphins. Nach den Untersuchungen von Klobukow[2]) über die Molekulardepression des Morphins hat sich ergeben, dass dem letzteren die einfache Formel

$$C^{17} H^{19} NO^3$$

zukommt.

Da nun aus dem ganzen Verhalten des Morphins hervorgeht, dass dasselbe zwei Hydroxylgruppen und zwar nach den neueren Untersuchungen über die Constitution des Morphins[3]), eine Alkohol- und eine Phenylhydroxylgruppe ent-

---

1) Journ. Chem. Soc. 13. 312.

2) Zeitschrift für phys. Chemie III. 476.

3) Knorr. Bericht. XXII. 1113.

hält, so ergiebt sich hieraus, dass bei Annahme der einfachen Formel die Existenz von drei isomeren Monoacetylderivaten des Morphins überhaupt nicht möglich ist.

Einwirkung von verdünnter Salpetersäure auf Diacetylmorphin.

Im Anschluss an die vorstehenden Untersuchungen über die Acetylderivate des Morphins stellte ich einige Versuche darüber an, ob durch den Eintritt der beiden Acetylgruppen im Diacetylmorphin die Beständigkeit des Morphins in ähnlicher Weise erhöht wird, wie es beim Codein durch den Eintritt der Methylgruppe der Fall ist. Zu diesem Zweck versuchte ich zunächst in analoger Weise, wie es bei dem Codein möglich ist, aus dem Diacetylmorphin ein Nitroderivat darzustellen.

Nach den Angaben von Anderson [1]) wird durch die Einwirkung von stark verdünnter Salpetersäure auf Codein ein Nitrocodein erhalten.

Er hatte dasselbe in der Weise dargestellt, dass er erwärmter Salpetersäure von 1,06 Sp. Gewicht fein zerriebenes Codein zusetzte und dann noch einige Minuten gelinde erwärmte. Darauf versetzte er eine Probe der Lösung mit Ammoniak, um zu sehen, ob ein Niederschlag entstand, und setzte dann das Erwärmen noch so lange fort, bis der in einer Probe durch Ammoniak erzeugte Niederschlag nicht mehr zunahm. Der hierauf in der Gesammtflüssigkeit durch überschüssiges Ammoniak erzeugte Niederschlag bestand aus Nitrocodein.

Ich verfuhr nun in ganz analoger Weise mit dem Diacetylmorphin. Bei den verschiedensten Proben, die ich anstellte, gelang es mir nicht, das gewünschte Einwirkungsprodukt zu erhalten. Auch bei möglichst niedriger Temperatur und ganz kurzer Entwickelungsdauer erhielt ich meist nur ganz dunkel gefärbte Produkte.

---

[1]) Annal. 77. 358.

Einwirkung von Brom auf Diacetylmorphin.

Nach den negativen Resultaten der letzten Versuche untersuchte ich noch das Verhalten des Diacetylmorphins gegen Brom.

Um ein Bromsubstitutionsprodukt des Diacetylmorphins zu erhalten, verfuhr ich in der Weise, dass ich letzteres in Chloroform löste und hierzu so lange von einer Lösung von Brom in Chloroform zufügte, bis nach dem Umschütteln ein starker Bromgeruch zu bemerken war.

Durch Schichten mit Aether gelang es mir nach einiger Zeit, Krystalle zu erhalten.

Bei mehreren Proben, die ich dargestellt hatte, zeigte es sich aber, dass dieselben kein einheitliches Produkt von constanter Zusammensetzung waren, sondern jedenfalls aus bromwasserstoffsauren Bromsubstitutionsprodukten von wechselndem Bromgehalt bestanden.

Von zwei verschiedenen, bis zum constanten Gewicht getrockneten Proben führte ich je eine Brombestimmung nach der Carius'schen Methode und eine durch directe Fällung mit Silbernitrat aus und erhielt dabei die folgenden stark abweichenden Zahlen:

Ia nach Carius:

0,2399 gr gaben 0,1481 Ag Br. = 0,063 Br. = 26,26 % Br.

b direct:

0,2218 gr gaben 0,0653 Ag Br. = 0,0278 Br. = 12,52 % Br.

IIa nach Carius:

0,2502 gr gaben 0,1753 Ag Br. = 0,0746 Br. = 29,81 % Br.

b direct:

0,1924 gr gaben 0,0598 gr Ag Br. = 0,0254 Br. = 13,2 % Br.

Wie aus diesem Verhalten des Diacetylmorphins gegen Salpetersäure und Brom hervorgeht, wurde die Erwartung, durch den Eintritt der Acetylgruppen in das Morphin die Beständigkeit des letzteren in analoger Weise erhöht zu sehen, wie es durch den Eintritt der Methylgruppe beim Codein der Fall ist, nicht erfüllt.

Ueber die Einwirkung von Benzoylchlorid auf Morphin.

Wenn in dem Morphinmolekül, wie oben angeführt, nur zwei Hydroxylgruppen vorhanden sind, so steht hiermit die Angabe von Polstorff [1]) in Widerspruch, nach der durch Einwirkung von überschüssigem Benzoylchlorid auf Morphin ein Tribenzoylmorphin entstehen soll. Dieser Behauptung Polstorffs stehen auch die Angaben von Wright und Rennie [2]) gegenüber, nach denen nur ein Dibenzoylmorphin erhalten werden kann.

Ueber diesen Widerspruch versuchte ich nun Aufklärung zu verschaffen. Zunächst stellte ich mir als Ausgangsmaterial für die weiteren Untersuchungen die fragliche Verbindung in der von Polstorff angegebenen Weise dar. Ich verfuhr hierbei in folgender Weise:

Wasserfreies Morphin wurde mit der doppelten Gewichtsmenge Benzoylchlorid im zugeschmolzenen Glasrohre circa 4 Stunden auf 100° bis 110° erhitzt. Es resultirte hierbei eine gelblich gefärbte, klare, vollständig homogene, in der Wärme dickflüssige Masse. Letztere nahm ich mit soviel heissem Wasser auf, bis ich eine klare Lösung erhielt. Nachdem diese Lösung mit Ammoniak in geringem Ueberschuss versetzt war, wurde sie eine Zeit lang auf dem Wasserbade erwärmt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden war. Am Boden und an den Wandungen des Gefässes setzten sich alsbald etwas grau gefärbte, krümliche Massen ab. Diese wurden abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und dann aus heissem Alkohol umkrystallisiert. Ich erhielt hierdurch ziemlich reichliche Mengen von feinen weissen Krystallen, die einen schwachen Strich ins Rötliche zeigten, den sie auch bei wiederholtem Umkrystallisieren nicht verloren. Grosse säulenförmige Krystalle, wie Polstorff angiebt, konnte ich aus

1) Polstorff. Ber. XIII. 98.

2) Chem. Soc. Journ. 37. 610.

Alkohol nicht erhalten. Bei Versuchen mit anderen Lösungsmitteln erwies sich der Essigäther als das geeignetste, denn erstens löste sich die Verbindung mit ziemlicher Leichtigkeit darin auf und zweitens wurden daraus auch sehr gut ausgebildete Krystalle, bedeutend besser wie aus Alkohol, gewonnen.

Von den so erhaltenen lufttrockenen Krystallen bestimmte ich zunächst den Schmelzpunkt, den ich bei 190° liegend fand. Polstorff giebt 186° an.

Beim Trocknen der Krystalle bei 100° erwiesen sie sich als frei von Krystallwasser.

Von der bei 100° getrockneten Substanz führte ich zunächst mehrere Elementaranalysen aus und erhielt dabei folgende Resultate:

I 0,3127 gr = 0,8602 CO^2 und 0,1566 H^2O,
II 0,3194 gr = 0,8778 CO^2 und 0,1668 H^2O,
III 0,2706 gr = 0,7471 CO^2 und 0,1351 H^2O.

Bei der nach Kjeldahl ausgeführten Stickstoffbestimmung verbrauchte das aus 0,264 gr Substanz gebildete Ammoniak 5,2 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure zur Neutralisation, entsprechend 0,00728 gr N.

Es wurden also gefunden:

	I	II	III	IV
C	75,02 %	74,95 %	75,29 %	—
H	5,56 %	5,8 %	5,54 %	—
N	—	—	—	2,75 %

Der Berechnung nach erfordert die Formel $C^{17}H^{16}(C^7H^5O)^3NO^3$:

C 76,38 %
H 5,19 %
N 2,34 %

Die Formel $C^{17}H^{17}(C^7H^5O)^2NO^3$ dagegen:

C 75,45 %
H 5,47 %
N 2,84 %

Nach den gefundenen Resultaten ist die untersuchte Verbindung also als Dibenzoylmorphin anzusehen.

Um die so erhaltenen Daten zu controlieren, beziehungsweise weiter zu bestätigen, versuchte ich, das Platinsalz darzustellen, um weiterhin auch dieses zu analysieren.

Zu dem Zweck verfuhr ich zunächst in der Weise, dass ich die fein zerriebenen Krystalle in heisser sehr stark verdünnter Salzsäure löste und diese noch heisse, sehr schwache Lösung, bevor das sehr schwerlösliche salzsaure Salz anfing, sich wieder auszuscheiden, mit Platinchlorid versetzte.

Da es bei dieser Bereitungsweise immerhin möglich war, dass sich zugleich mit dem Platinsalz etwas von dem schwer löslichen salzsauren Salz oder gar unverändertes Dibenzoylmorphin mit ausschied — auf letzteren Punkt werde ich weiter unten zurückkommen — so versuchte ich das Platinsalz auch noch auf andere Weise darzustellen. Bei einer Probe goss ich die kochendheisse Lösung des salzsauren Salzes in die überschüssige, ebenfalls heisse Platinchloridlösung hinein. Eine dritte Probe bereitete ich in der Weise, dass ich das benzoylierte Morphin in salzsäurehaltigem Alkohol löste, und diese Lösung der überschüssigen Platinchloridlösung zufügte.

Nach dem Absetzen und Erkalten sog ich die Flüssigkeiten von den ausgeschiedenen Doppelsalzen möglichst ab und wusch letztere mit wenig Wasser aus. Die auf diese drei verschiedenen Arten bereiteten, lufttrocknen Platinsalze zeigten sich frei von Krystallwasser.

Von jeder der drei bei 100° völlig getrockneten Proben wurden zunächst je zwei Platinbestimmungen ausgeführt und dabei folgende Zahlen erhalten:

Ia 0,3227 gr = 0,0448 gr Pt,
b 0,3457 gr = 0,0479 gr Pt,
IIa 0,2024 gr = 0,0279 gr Pt,
b 0,1635 gr = 0,0227 gr Pt,
IIIa 0,264 gr = 0,0364 gr Pt,
b 0,2834 gr = 0,0392 gr Pt.

Es wurden also gefunden:

Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb
13,88 %	13,86 %	13,78 %	13,88 %	13,79 %	13,83 % Pt.

Von dem in alkoholischer Lösung gefällten Salz führte ich dann noch eine Verbrennung mit Bleichromat im Sauerstoffstrome aus, und zwar mit folgendem Ergebnis:

0,2608 gr der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0,5075 CO^2 = 53,07 % C und 0,0938 H^2O = 4,00 % H.

Die Formel $[C^{17}H^{16}(C^7H^5O)^3NO^3HCl^2]PtCl^4$ erfordert:

C 56,87 %
H 3,99 %
Pt 12,13 %.

Die Formel $[C^{17}H^{17}(C^7H^5O)^2NO^3HCl]^2PtCl^4$ verlangt dagegen:

C 53,31 %
H 4,01 %
Pt 13,93 %.

Wie aus dem Angeführten hervorgeht, stehen also die Resultate, welche die Analyse des Platinsalzes lieferte, vollständig mit den aus der Analyse der freien Base erhaltenen im Einklang und ist demnach der fraglichen Verbindung die Formel des Dibenzoylmorphins

$$C^{17}H^{17}(C^7H^5O)^2NO^3$$

zuzuerteilen.

Bei Versuchen, welche gelegentlich der Darstellung des Platinsalzes über die Löslichkeit des Dibenzoylmorphins in Salzsäure angestellt wurden, zeigte sich, dass dasselbe, genügend fein zerrieben, sich mit ziemlicher Leichtigkeit in heisser, sehr stark verdünnter Salzsäure löste.

Beim Erkalten dieser Lösungen scheiden sich allmälig, auf Zusatz von Salzsäure dagegen sofort reichliche Mengen von amorphen Flocken aus.

Nach den Angaben von Polstorff[1]) soll sich die von ihm als Tribenzoylmorphin bezeichnete Verbindung nur zum Teil

[1]) Ber. XIII. 98.

in heisser Salzsäure lösen, um sich beim Erkalten unverändert wieder auszuscheiden und soll sich nach ihm auch kein salzsaures Salz erhalten lassen. Als ich nun, um zu sehen, ob die von mir erhaltenen Niederschläge auch aus der freien Base beständen, dieselben auf dem Filter sammelte und mit Wasser auswusch, lösten sich dieselben dabei langsam bis auf Spuren auf; demnach konnten sie nicht aus der reinen Base bestehen, da diese vollständig unlöslich in Wasser ist. Um zu constatieren, ob doch, wie wohl anzunehmen, ein salzsaures Salz vorlag, stellte ich auf oben angegebene Weise zwei Präparate dar und führte zwei Chlorbestimmungen davon aus.

Die mit wenig Wasser ausgewaschenen Niederschläge wurden erst an der Luft und dann im Trockenschrank bei 100° völlig ausgetrocknet, wobei schwach durchscheinende, allmälig etwas gelblich werdende, amorphe Massen zurückblieben.

Die hiervon ausgeführten Chlorbestimmungen ergaben:

I 0,187 gr = 0,045 Ag Cl = 5,93 % Cl,

II 0,2125 gr = 0,0535 Ag Cl = 6,23 % Cl.

Die Formel $C^{17} H^{17} (C^7 H^5 O)^2 NO^3 HCl$ erfordert 6,7 % Cl.

Die erhaltenen Werte stimmen zwar nicht vollständig mit dem berechneten überein, sie nähern sich denselben aber doch soweit, dass wohl mit ziemlicher Bestimmtheit anzunehmen ist, dass es sich in der vorliegenden Verbindung um das salzsaure Salz handelt, welches vielleicht noch durch geringe Mengen mit ausgeschiedener freier Base verunreinigt ist.

Die basischen Eigenschaften des Morphins sind somit durch den Eintritt der beiden Benzoylgruppen zwar abgeschwächt, jedoch, entgegen den Angaben von Polstorff, nicht aufgehoben.

Versuche, durch Kochen des Dibenzoylmorphins mit Wasser das Monobenzoylmorphin darzustellen, ergaben ein negatives Resultat.

Während das Diacetylmorphin beim Kochen mit Wasser eine Acetylgruppe abspaltet und so auf diese Weise mit Leichtigkeit Monoacetylmorphin erhalten werden kann, erweist

sich das Dibenzoylmorphin bei weitem beständiger, indem selbst bei mehrtägigem Kochen mit grösseren Mengen Wassers nur Spuren in Lösung gehen, die Hauptmenge dagegen vollständig unverändert bleibt.

Bei Gelegenheit dieser Versuche fand ich, dass durch Kochen mit Wasser der schwache Stich ins Rötliche, den die Dibenzoylmorphinkrystalle auch bei häufigerem Umkrystallisieren nicht verloren, zu beseitigen war, auf diese Weise also ein reinweisses Präparat erhalten werden kann.

Durch concentrierte Schwefelsäure wird das Dibenzoylmorphin leicht verseift. Löst man dasselbe darin auf, so scheiden sich nach einiger Zeit gut ausgebildete Krystalle von reiner Benzoesäure aus, während gleichzeitig Apomorphin gebildet wird.

Das Dibenzoylmorphin giebt nachfolgende Alkoloidreaktionen:

Concentrierte Schwefelsäure, sowie Salpetersäure werden nicht gefärbt. Mit concentrierter Schwefelsäure eine halbe Stunde lang auf 100° erhitzt, giebt das Dibenzoylmorphin auf Zusatz einer Spur Salpetersäure infolge der Bildung von Apomorphin eine blutrote Farbe. Durch Zusatz von Eisenchloridlösung wird keine Färbung hervorgerufen; Jodsäurelösung wird nicht reduciert. Froehde's Reagens giebt eine schön purpurrote, allmälig heller werdende, schliesslich in Gelb übergehende Färbung, Vanadinschwefelsäure eine schwach rötliche, sehr beständige Färbung; Erdmann'sches Reagens wird nur gelblich gefärbt.

Durch die Resultate der vorstehenden Untersuchung, aus denen hervorgeht, dass ein Tribenzoylmorphin nicht existiert, wird also das Vorhandensein von nur zwei Hydroxylgruppen im Morphin bestätigt.

Über die Einwirkung des Acetylchlorids auf Oxydimorphin.

Im Anschluss an seine Untersuchungen über die Bildung des Oxydimorphins giebt Polstorff[1]) auch an, dass er versucht habe, in ähnlicher Weise, wie auf das Morphin, Benzoylchlorid auch auf das Oxydimorphin einwirken zu lassen, um aus der Anzahl der eingetretenen Benzoylgruppen ersehen zu können, ob die bei Bildung des Oxydimorphins ausgetretenen Wasserstoffatome aus Hydroxylgruppen oder Kohlenwasserstoffcomplexen herrühren.

Polstorff hat bei diesen Versuchen aber nicht das gewünschte Einwirkungsprodukt erzielen können.

Um über die Herkunft der Wasserstoffatome Aufklärung zu verschaffen, versuchte ich, ob nicht durch Behandlung des Oxydimorphins mit Acetylchlorid ein Einwirkungsprodukt zu erhalten war.

Als Ausgangsmaterial für diese Untersuchungen stellte ich mir das Oxydimorphin auf die von Polstorff[2]) angegebene Weise dar durch Behandlung von Morphin mit Kalilauge und Kaliumferricyanid in molekularen Mengen, wie sie nach folgender Gleichung erforderlich sind:

$$2\,C^{17}H^{19}NO^3 + 2\,KO\,H + 2\,K^3Fe(CN) = 2\,H^2O + 2\,K^4Fe(CN)^6 + \begin{matrix} C^{17}H^{18}NO^3 \\ | \\ C^{17}H^{18}NO^3 \end{matrix}$$

Zu dem Zweck verfuhr ich in folgender Weise:

Das Morphin wurde, mit etwas Wasser möglichst fein angerieben, einer grösseren Menge Wasser zugesetzt und nach Zufügung der entsprechenden Menge Normalkalilauge auf dem Wasserbade bis zur Lösung erwärmt. Nach dem Erkalten und Filtrieren der Flüssigkeit wurde derselben allmälig die Lösung

---

[1]) Polstorff, Ber. d. deutsch. Chem. Ges. XIII, S. 86.

[2]) Polstorff, Ber. d. deutsch. Ch. G. XIII, S. 86.

des anzuwendenden Kaliumferricyanids zugesetzt. Während der Oxydation leitete ich nach den Angaben von Polstorff einen Kohlensäurestrom durch die Flüssigkeit. Den alsbald entstandenen gelblichen Niederschlag liess ich absetzen und wusch ihn dann durch Decantieren erst anhaltend mit Wasser und darauf mit Alkohol aus.

Auf dem Filter lässt sich der Niederschlag seiner gelatinösen Beschaffenheit wegen nur sehr schwierig auswaschen.

Um die Ferrocyanverbindungen, welche dem an der Luft getrockneten Niederschlag noch anhafteten, zu entfernen, wurde derselbe noch mehrmals mit Wasser, dem einige Tropfen Natriumcarbonatlösung zugesetzt waren, gekocht. Nach dem Abfiltrieren und Auswaschen löste ich das zurückgebliebene Oxydimorphin in verdünnter Salzsäure auf, und liess darauf die stark verdünnte Lösung einige Zeit absetzen, um sie nach der Filtration so lange mit Ammoniak zu versetzen, bis der zunächst entstandene Niederschlag wieder vollständig verschwunden war. Die so erzielte Lösung wurde so lange auf dem Wasserbade erwärmt, bis kein Ammoniakgeruch mehr wahrzunehmen war. Es bildete sich hierbei ein schwerer krystallinischer Niederschlag von Oxydimorphin, der nur noch zu sammeln und zu trocknen war.

Das auf obige Weise erhaltene Oxydimorphin erhitzte ich nun mit der mehrfachen Menge Acetylchlorid in einem Kölbchen mit aufgesetztem Rückflusskühler circa 5 Stunden lang auf dem Wasserbade. Es resultierte hierbei auch nach längerem Stehen keine klare, homogene Flüssigkeit, sondern eine gelbliche, krümliche Masse. Diese löste ich, nachdem das überschüssige Acetylchlorid abdestilliert war, in einer grösseren Menge Wasser auf und setzte dann so viel Natriumcarbonatlösung zu, bis keine Fällung mehr eintrat. Nach dem Absetzen wurde der entstandene Niederschlag gesammelt, mit Wasser ausgewaschen und an der Luft getrocknet.

Das so erhaltene, noch gelb gefärbte Präparat versuchte ich nun durch Umkrystallisieren aus Alkohol zu reinigen, jedoch mit negativem Erfolg. Bessere Resultate lieferte der Versuch

mit Äther, wovon jedoch ziemlich grosse Mengen zur Lösung erforderlich waren. Konnten auch aus Äther keine gut ausgebildeten Krystalle erzielt werden, so resultierte doch das Reactionsprodukt in krystallinischen, nur sehr schwach gelb gefärbten Krusten.

Hiervon bestimmte ich zunächst den Schmelzpunkt. Die Substanz fing bei circa 200° an sich allmälig dunkler zu färben, um zwischen 250° und 255° unter Zersetzung zu schmelzen.

Zwei Proben des lufttrockenen Präparates bei 100° bis zum konstanten Gewicht getrocknet verloren:

I. 0,2785 gr Substanz 0,0305 gr = 10,95 %,
II. 0,2228 „ „ 0,0232 gr = 10,41 %.

Diese Zahlen weisen auf einen Krystallwassergehalt von 5 Molekülen hin. Der Berechnung nach würde ein solcher unter Annahme der Formel $C^{34} H^{32} (C^2 H^3 O)^4 N^2 O^6 + 5 H^2 O$ einen Verlust von 10,89 % verlangen.

Von der bis zum konstanten Gewicht getrockneten Substanz führte ich zwei Verbrennungen über Kupferoxyd im Sauerstoffstrome mit vorgelegter reducierter Kupferspirale aus und erhielt dabei folgende Resultate:

I. 0,248 gr gaben 0,6209 gr CO^2 und 0,1324 H^2O,
II. 0,1996 gr gaben 0,4992 gr CO^2 und 0,1115 gr H^2O.

Es wurden also gefunden:

	I.	II.
C	68,28 %.	68,21 %.
H	5,93 %.	6,21 %.

Diese Procentzahlen entsprechen einem Tetraacetyloxydimorphin von der Formel:

$$C^{17} H^{16} (C^2 H^3 O)^2 NO^3$$
$$|$$
$$C^{17} H^{16} (C^2 H^3 O)^2 NO^3,$$

welches der Berechnung nach verlangen würde:

C 68,47 %,
H 5,97 %.

Zur Kontrolle dieser Resultate wurde hierauf zunächst durch Auflösen in heisser verdünnter Salzsäure das in der Kälte ziemlich schwer lösliche salzsaure Salz dargestellt, um auch dieses der Analyse zu unterwerfen.

Zwei Wasserbestimmungen des lufttrockenen Salzes ergaben folgende Zahlen:

I. 0,1782 gr verloren 0,014 gr = 7,85 %,
II. 0,2865 „ „ 0,0229 „ = 7,99 %,

entsprechend einem Krystallwassergehalt von 4 Molekülen, welcher unter Annahme der Formel $C^{34} H^{32} (C^2 H^3 O)^4 N^2 O^6$, $2 H Cl + 4 H^2 O$, theoretisch 8,17 % Verlust verlangen würde.

Die Elementaranalyse des über Bleichromat im Sauerstoffstrome, mit vorgelegter reducierter Kupferspirale verbrannten wasserfreien Salzes hatte folgendes Ergebniss:

0,2636 gr gaben 0,5992 gr CO^2 und 0,1434 gr $H^2 O$.

Bei einer von dem bis zum konstanten Gewicht getrockneten Salz ausgeführten Chlorbestimmung gaben:

0,1642 gr = 0,0596 gr Ag Cl = 0,01474 Cl.

Es wurden demnach gefunden:

	I.	II.
C	61,99 %	—
H	6,04 %	—
Cl	—	8,97 %.

Der Berechnung nach verlangt das Salz von der Formel:

$C^{17} H^{16} (C^2 H^3 O)^2 NO^3 H Cl$
|
$C^{17} H^{16} (C^2 H^3 O)^2 NO^3 H Cl$

C 62,29 %,
H 5,69 %,
Cl 8,77 %.

Bei der weiterhin vorgenommenen Darstellung des Platinsalzes durch Zufügung von überschüssigem Platinchlorid zu der salzsauren Lösung des Tetraacetyloxydimorphins und Auswaschen des gebildeten Doppelsalzes mit wenig Wasser, wurde ein Doppelsalz mit 6 Molekülen Krystallwasser erhalten.

Bei zwei Wasserbestimmungen ergaben:

I. 0,2233 gr einen Verlust von 0,0184 gr = 8,24 %,
II. 0,2315 „ „ „ „ 0,0198 „ = 8,54 %;

verlangen würden 6 Moleküle nach der Formel:

$$C^{34}\,H^{32}\,(C^2\,H^3\,O)^4\,N^2\,O^6\,2\,H\,Cl\,Pt\,Cl^4 + 6\,H^2\,O$$

einen Verlust von 8,61 %.

Von dem bis zum konstanten Gewicht getrockneten Doppelsalz wurden zwei Platinbestimmungen ausgeführt. Es hinterliessen

I. 0,2049 gr Substanz 0,0347 gr Pt
II. 0,2117 „ „ 0,0361 „ Pt.

Gefunden wurden danach:

	I.	II.
Pt	16,93 %	17,05 %

berechnet für die Formel,

$$C^{34}\,H^{32}\,(C^2\,H^3\,O)^4\,N^2\,O^6\,H^2\,Cl^2\,Pt\,Cl^4$$

Pt 16.98 %.

Im Anschluss an diese Analysen führte ich mit dem acetylierten Oxydimorphin noch verschiedene Alkaloidreactionen aus.

Mit koncentrierter Schwefelsäure giebt dasselbe eine grünliche, schnell blaugrün und darauf intensiv blau werdende Färbung, die sehr beständig ist. Die Lösung in koncentrierter Salpetersäure ist schwach orangefarben. Mit koncentrierter Schwefelsäure eine halbe Stunde lang auf 100° erhitzt, giebt es nach Zusatz einer Spur Salpetersäure eine braunrote Färbung. Durch Eisenchloridlösung wird es nicht gefärbt. Jodsäurelösung wird nicht reduciert.

Erdmann'sches Reagens löst das Tetraacetyloxydimorphin mit bräunlicher, allmälig blaugrün werdender Farbe; Froehde's Reagens mit violetter, allmälig tiefblau werdender, sehr langsam in blaugrün übergehender Farbe, welch letztere sehr beständig ist.

Vanadinschwefelsäure giebt eine schnell durch rötlichgelb und grün in blau übergehende, bei längerem Stehen wieder grünlichgelb werdende Lösung.

Wie aus den übereinstimmenden Resultaten, welche die Analysen sowohl der freien Base, wie des salzsauren und des

Platinsalzes lieferten, hervorgeht, wird durch die Einwirkung von überschüssigem Acetylchlorid auf Oxydimorphin ein gut charakterisiertes Tetraacetyloxydimorphin erhalten.

Durch den Eintritt der vier Acetylgruppen wird also bewiesen, dass in dem Oxydimorphin die vier Hydroxylgruppen noch intact vorhanden sind, das aus dem Morphinmolekül ausgetretene Wasserstoffatom demnach nicht aus einer Hydroxylgruppe herrühren kann, sondern aus einem Kohlenwasserstoffcomplex ausgetreten sein muss.

Bei seinen Untersuchungen über das Pseudomorphin, welches jedenfalls identisch ist mit dem Oxydimorphin, hat Hesse[1]) durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid ein Diacetylpseudomorphin erhalten, dessen Analyse genau übereinstimmt mit der Analyse des von mir dargestellten Tetraacetyloxydimorphins. Verschieden ist aber der Krystallwassergehalt des Hesse'schen Präparats von dem meinigen. Das Präparat Hesse's enthält bei verdoppelter Formel 8 Moleküle Krystallwasser, während ich nur 5 Moleküle gefunden habe.

Die Analysen des Platinsalzes dagegen stimmen auch in Betreff des Krystallwassergehalts überein.

Über die Einwirkung von Acetylchlorid auf Apomorphin.

Um festzustellen, ob bei der Bildung des Apomorphins aus dem Morphin durch Austritt eines Moleküls Wasser die beiden im Morphin vorhandenen Hydroxylgruppen intact bleiben, oder die beiden ausgetretenen Wasserstoffatome aus den Hydroxylgruppen herrühren, liess ich überschüssiges Acetyl-

[1]) Annalen 222, 245.

chlorid auf Apomorphin einwirken, um aus der Anzahl der in das Apomorphinmolekül eingetretenen Acetylgruppen auf die Zahl der noch in demselben vorhandenen Hydroxylgruppen schliessen zu können.

Wegen der ausserordentlich leichten Zersetzbarkeit des Apomorphins und der damit verbundenen Schwierigkeit dasselbe rein zu erhalten wurde als Ausgangsmaterial für die Versuche nicht die freie Base, sondern das salzsaure Salz benutzt. Zunächst wurde eine Probe mit einer kleinen Menge angestellt. Circa 1 gr salzsaures Apomorphin wurde mit der sechs- bis achtfachen Menge Acetylchlorid auf dem Wasserbade in einem Kölbchen mit aufgesetztem Rückflusskühler ungefähr 6 Stunden erhitzt. Nach dieser Zeit war das Apomorphin noch nicht gelöst; es war noch keine homogene klare Masse, wie sie bei der Einwirkung des Acetylchlorids auf Morphin entsteht, gebildet worden, sondern das Reactionsprodukt bestand aus einer gelblich braunen Flüssigkeit mit einem weisslichen Bodensatz. Das gut verschlossene Kölbchen liess ich nun zunächst unter bisweiligem Umschütteln einige Zeit stehen, um zu sehen, ob vielleicht bei längerer Einwirkung noch eine Lösung zu erzielen war. Nach 4 Tagen war dieses der Fall, und bestand der Inhalt des Kölbchens aus einer vollständig klaren, bräunlichen Flüssigkeit. Nachdem nun das überschüssige Acetylchlorid abdestilliert war, wurde der Rückstand in Alkohol gelöst und mit Äther geschichtet. Nach längerem Stehen schieden sich ziemlich reichliche Mengen von warzenförmig gruppierten, etwas grau gefärbten Krystallen aus. Diese wurden gesammelt und aus verdünnter Salzsäure umkrystallisiert. Es resultierten hierbei fast vollständig weisse nadelförmige Krystalle.

Um nun zunächst einen Anhaltspunkt über den Grad der Einwirkung des Acetylchlorids zu gewinnen, versuchte ich aus einem Teil der gewonnenen Krystalle das Platinsalz darzustellen. Ich löste dieselben zu diesem Zwecke in ziemlich viel heissem salzsäurehaltigem Wasser auf, fügte darauf nach dem völligen Erkalten Platinchlorid zu und filtrierte den entstandenen Nieder-

schlag sofort ab. Nachdem das erhaltene Doppelsalz noch mit wenig Wasser ausgewaschen und zwischen Fliesspapier gepresst war, wurde es erst im Exsiccator, dann im Trockenschrank bei mässiger und zuletzt bei einer 100° nicht übersteigenden Temperatur bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Bei einer mit einer geringen Menge vorgenommenen Probe zeigte es sich, dass das Platinsalz, so lange es noch ziemlich viel Wasser enthielt, bei 100° zersetzt wurde, während es, längere Zeit erst bei mässiger Wärme getrocknet, bei 100° unverändert blieb.

Von dem bis zum konstanten Gewicht getrockneten Doppelsalz führte ich eine Platinbestimmung aus.

0,15 gr gaben 0,0286 Pt = 19,07 % Pt;

woraus zu schliessen war, dass jedenfalls eine Acetylgruppe in das Apomorphin eingetreten war, da das Monoacetylapomorphinplatinchlorid einen Gehalt von 18,93 % Pt erfordert, und das unveränderte Apomorphin überhaupt kein Platinsalz liefert.

Aus dem Reste des salzsauren Salzes versuchte ich durch Fällen mit Ammoniak die freie Base darzustellen. Ich erhielt hierbei einen anfangs rein weissen Niederschlag, der sich aber sofort beim Abfiltrieren und Trocknen mehr und mehr blaugrün färbte, sich also als ebenso unbeständig, wie das reine Apomorphin erwies.

Es wurden nun Versuche angestellt, ob es nicht möglich sei, die Base durch Umkrystallisation zu reinigen. Die verschiedensten Lösungsmittel lieferten aber ein negatives Resultat. Alkohol gab eine schön blaue, Essigäther und Äther eine rötlich-violette, Chloroform eine bläulich-violette, beim Stehen an der Luft grün werdende Lösung, aus der keine Krystalle erhalten werden konnten.

Nachdem sich also, wie aus dem vorher Angeführten hervorgeht, die Möglichkeit gezeigt hatte, ein gut krystallisierendes Einwirkungsprodukt zu erhalten, wurde der Versuch mit einer grösseren Menge Apomorphin wiederholt.

Ich verfuhr anfangs wie bei der ersten Probe, nur setzte ich dieses Mal das Erhitzen zwei Tage lang fort um zu sehen, ob nicht hierdurch vielleicht schon eine vollständige Lösung zu erzielen war. Der Inhalt des Kölbchens zeigte aber nach dieser Zeit noch dieselbe Beschaffenheit, wie nach den ersten 6 Stunden des Erhitzens; es war immer noch eine bräunliche Flüssigkeit mit einem weisslichen Bodensatz vorhanden. Ich liess nun den gut verschlossenen Kolben unter häufigerem Umschütteln wieder so lange stehen, bis der Inhalt vollständig homogen geworden war, was bei der grösseren Menge erst nach acht Tagen der Fall war.

Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Acetylchlorids krystallisierte ich dieses Mal den Rückstand direct aus verdünnter Salzsäure um. Ich erhielt hierbei zwar sehr schön ausgebildete, aber stark bräunlich gefärbte Krystalle, die auch bei wiederholtem Umkrystallisieren nicht viel heller wurden; daher versuchte ich die Reinigung wieder durch Schichten der alkoholischen Lösung mit Äther. Diesmal konnte ich aber auch auf diese Weise keine Krystalle von der gewünschten Reinheit erzielen, was mir jedoch endlich durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus salzsäurehaltigem Alkohol gelang.

Die lufttrockenen Krystalle wurden zunächst auf ihren Gehalt an Krystallwasser untersucht. Wie das Platinsalz wurde auch das salzsaure Salz, wenn es sofort auf 100° erhitzt wurde, zersetzt, wogegen es, Anfangs bei gelinder Wärme getrocknet, bei 100° unverändert blieb. Ich trocknete also zwei Proben erst längere Zeit bei 50 bis 60° und dann bei 100° bis zum constanten Gewicht. Es verloren:

I. 0,2469 gr 0,007 H^2O, entsprechend 2,83 % H^2O
II. 0,2584 gr 0,0062 H^2O, entsprechend 2,4 % H^2O.

Diese Resultate weisen auf einen Krystallwassergehalt von einem halben Molekül hin; ein solcher würde der Berechnung nach 2,47 % H^2O verlangen.

Hierauf wurde von dem bis zum constanten Gewicht getrockneten Salz eine Verbrennung im Sauerstoffstrome mit

Bleichromat und vorgelegter reducirter Kupferspirale ausgeführt, und zwar mit folgendem Ergebniss:

0,2522 gr gaben 0,6104 CO^2 und 0,1357 H^2O.

Das Chlor versuchte ich zunächst direkt durch Fällung mit Silbernitrat zu bestimmen. Es zeigte sich aber, dass letzteres hierbei sehr energisch reducirt wurde, sich also auf diese Weise die Bestimmung nicht ausführen liess. Bei einer daraufhin nach der Carius'schen Methode von dem wasserfreien Salz ausgeführten Chlorbestimmung gaben:

0,2118 gr Substanz 0,091 gr Ag Cl = 0,0225 Cl.

Es wurden demnach gefunden:

C 66,00 %
H 5,97 %
Cl 10,62 %.

Die erhaltenen Zahlen entsprechen einem salzsauren Monoacetylapomorphin von der Formel,

$C^{17} H^{16} (C^2 H^3 O) NO^2 H Cl$;

welches der Berechnung nach erfordern würde:

C 65,99 %
H 5,79 %
Cl 10,27 %.

Ein Versuch, eine etwas grössere Menge des Platinsalzes darzustellen missglückte, da das Doppelsalz in feuchtem Zustande sehr leicht verändert wird, und es nicht gelang dasselbe schnell genug abzusaugen und zu trocknen. Bei zwei davon ausgeführten Platinbestimmungen erhielt ich folgende Resultate:

I. 0,1093 gr = 0,0213 gr Pt = 19,48 % Pt
II. 0,1505 gr = 0,0293 gr Pt = 19,53 % Pt;

da 18,93 % Pt der Berechnung nach erforderlich sind, wurde also über $^1/_2$ % Pt zu viel gefunden.

Ich stellte daraufhin noch mehrere Versuche mit ganz kleinen Mengen des Salzes an, indem ich darauf Bedacht nahm, das gefällte Doppelsalz möglichst schnell und möglichst vollkommen von der Mutterlauge zu befreien und so rasch als möglich zu trocknen. Auf diese Weise gelang es mir dann

auch reine Präparate von constanter Zusammensetzung zu gewinnen:

Zwei Platinbestimmungen ausgeführt von bis zum constanten Gewicht getrockneten Doppelsalzen, die von verschiedenen Darstellungen herrührten, ergaben:

I. 0,1296 gr Substanz = 0,0264 gr Pt
II. 0,1185 » » = 0,0226 gr Pt

Die Analyse des über Bleichromat mit vorgelegter reducirter Kupferspirale im Sauerstoffstrome verbrannten wasserfreien Platinsalzes lieferte folgendes Resultat:

0,1955 gr gaben 0,3172 CO^2 und 0,077 H^2O.

Es wurden also gefunden:

	I	II	III
C	—	—	44,25 %
H	—	—	4,37 %
Pt	18,98 %	19,07 %	

während die Formel

$$[C^{17}H^{16}(C^2H^3O)NO^2HCl]^2PtCl^4$$

verlangt:

C 44,37 %
H 3,89 %
Pt 18,93 %.

Das Platinsalz scheint drei bis vier Moleküle Krystallwasser zu enthalten, jedoch vermöchte ich den Gehalt daran nicht genau zu bestimmen, da ich das Doppelsalz wegen der leichten Zersetzbarkeit im feuchten Zustande nicht an der Luft, auch nicht im Exsiccator trocknen konnte, sondern es gleich bei mässiger Wärme in den Trockenschrank bringen musste, um es möglichst schnell von der Hauptmenge der anhaftenden Feuchtigkeit zu befreien.

Verschiedene Versuche das Goldsalz darzustellen, lieferten ein negatives Resultat, da dasselbe noch bedeutend leichter, wie das Platinsalz, reducirt wird, und infolge dessen stets sehr beträchtliche Mengen bis zu 5 % Au zu viel gefunden wurden.

Mit dem salzsauren Monoacetylapomorphin führte ich nun mehrere, beim Morphin gebräuchliche Alkaloidreactionen aus.

In concentrierter Schwefelsäure löst sich das Salz anfangs farblos, um bald schön rosa zu werden, und zwar ist diese rosa Färbung von grosser Beständigkeit. Mit concentrierter Schwefelsäure eine halbe Stunde lang auf 100^0 erhitzt und darauf mit einer Spur Salpetersäure versetzt giebt es eine blassrote Färbung. Eine Mischung von Monoacetylapomorphin mit Rohrzucker, mit concentrierter Schwefelsäure befeuchtet, färbt sich rötlich. Concentrierte Salpetersäure löst das Monoacetylapomorphin mit anfangs violetter, darauf blutroter, allmälig in Orange übergehender Farbe. Erdmann'sches Reagens löst es mit schmutzig grüner Farbe, die bald bräunlich wird, um allmälig in sehr beständiges Rot überzugehen. Die Lösung in Fröhde'schem Reagens ist zuerst dunkelgrün, dann graublau, blauviolett, rötlich-violett und zuletzt grünlich gelb gefärbt, diejenige in Vanadinschwefelsäure grau, bläulich-violett, allmälig rötlich werdend. Mit Eisenchlorid giebt das Monoacetylapomorphin eine braunrote Färbung, aus einer Lösung von Jodsäure macht es sofort energisch Jod frei.

Fasst man das im Vorstehenden angeführte zusammen, so geht aus den völlig im Einklang stehenden Resultaten der Analysen des salzsauren Salzes, wie die Platinsalzes hervor, dass durch Behandlung des Apomorphins mit überschüssigem Acetylchlorid ein gut charakterisiertes Einwirkungsprodukt erhalten werden kann, und zwar ein Monoacetylapomorphin.

Da nun in das Apomorphinmolekül nur eine Acetylgruppe eintritt, so ist daraus zu schliessen, dass darin nur noch eine Hydroxylgruppe vorhanden ist, demnach die zweite Hydroxylgruppe, bei der Umwandlung des Morphins in Amorphin durch Austritt eines Moleküls Wasser, zur Bildung des letzteren Verwendung gefunden hat, und zwar ist wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass das Alkoholhydroxyl des Morphins ausgetreten ist, da sich die Phenylhydroxyle durch grössere Beständigkeit vor den Alkoholhydroxylen auszeichnen.

Hiernach ist die grosse Verschiedenheit des Morphins vom Apomorphin sowohl in chemischer wie auch in psychiologischer Beziehung auf den Austritt der einen Hydroxylgruppe und zwar vermutlich der Alkoholhydroxylgruppe zurückzuführen.

Einwirkung von Aethylenbromid auf Morphin.

Nach Abschluss dieser letzten Untersuchungen stellte ich noch einige Versuche an, um durch Einwirkung von Aethylenbromid, resp. Methylenjodid oder Monochloressigsäure auf Morphin Additionsprodukte zu erhalten. Nach dem Verhalten jener Körper gegen andere Alkaloide, wie Brucin und Strychnin, musste dieses möglich erscheinen. Durch die Einwirkung von Aethylenbromid auf Strychnin wird nach Schad und Will[1]) Strychninbromaethylammoniumbromür erhalten. Ich versuchte nun einen analogen Körper aus dem Morphin darzustellen.

Zu diesem Zweck wurde zunächst wasserfreies Morphin mit überschüssigem Aethylenbromid in einer Druckflasche vier Stunden lang auf 100° erhitzt. Es resultierte hierbei ein gelblich gefärbtes Produkt, welches sich vollständig in heissem Alkohol löste. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren erhielt ich gut ausgebildete Krystalle, die vollständig frei von Brom waren und, wie der Schmelzpunkt ergab, aus reinem Morphin bestanden. Nur aus den letzten Mutterlaugen erhielt ich etwas bräunlich gefärbte Krystalle, die Spuren von Brom enthielten.

Da sich mehrere Versuche, Morphin mit dem Aethylenbromid in einem Kölbchen mit Steigrohr direkt auf der Asbestpappe zu erhitzen, als unausführbar erwiesen, so stellte ich noch einen Versuch in der Weise an, dass ich das wasserfreie Morphin mit überschüssigem Aethylenbromid in einem zugeschmolzenen Rohr drei Stunden lang auf 130 bis 140° erhitzte.

Es resultierte hierbei ein bräunliches Produkt, von dem das überschüssige Aethylenbromid abgegossen werden konnte. Zunächst behandelte ich das Reactionsprodukt mit kaltem absoluten Alkohol, wodurch ich eine bräunliche Lösung erzielte, während ein weisser Bodensatz zurückblieb, der aus unverändertem Morphin bestand. Aus der braunen Lösung schieden sich nach dem Einengen noch durch Spuren von Bromverbindungen verunreinigte, gelblich gefärbte Morphinkrystalle aus.

[1]) Bericht 1861. 542.

Die Mutterlauge war zwar stark bromhaltig, es gelang mir aber nicht, daraus einen krystallisierbaren Körper zu isolieren, ich erhielt nur dunkel gefärbte, harzartige Produkte.

Einwirkung von Methylenjodid auf Morphin.

Nach diesen negativen Resultaten versuchte ich durch Behandlung von Morphin mit Methylenjodid ein Einwirkungsprodukt zu erhalten, jedoch mit gleich ungünstigem Erfolge.

Der Versuch wurde in folgender Weise ausgeführt:

Wasserfreies Morphin wurde mit überschüssigem Methylenjodid in einer Druckflasche 5—6 Stunden auf 100° erhitzt. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren des schwach gelblich gefärbten Reactionsproduktes aus Alkohol erhielt ich ziemlich grosse compakte Krystalle, die im Äusseren zwar keine Ähnlichkeit mit Morphin hatten, auch in der Kupferoxydprobe erhitzt eine Hallogenreaction gaben, trotzdem aber aus fast reinem Morphin bestanden. Bei einer nach der Carius'schen Methode ausgeführten Jodbestimmung, zeigte es sich, dass das Präparat nur Spuren von Jod enthielt. Der Schmelzpunkt war auch der des Morphins, nur durch die geringen Verunreinigungen um etwa 1° herabgedrückt; er lag bei circa 229°.

Ein zweiter Versuch, bei dem ich das Erhitzen im zugeschmolzenen Rohr bei etwas höherer Temperatur vornahm, hatte ebensowenig ein Ergebniss.

Einwirkung von Monochloressigsäure auf Morphin.

Durch Behandlung von Strychnin mit Monochloressigsäure wird nach Börner[1]) ein Additionsprodukt erhalten.

Mehrere Versuche durch Einwirkung von Monochloressigsäure auf Morphin ein Additionsprodukt zu erhalten, ergaben aber ebenfalls ein negatives Resultat.

Zuerst erhitzte ich entwässertes Morphin in einem verschlossenen Reagensglas mit überschüssiger Monochloressigsäure 5 bis 6 Stunden lang im Wasserbade.

[1]) Zeitschr. Chem. 1871. 435.

Es zeigte sich, dass hierbei fast gar keine Einwirkung stattgefunden hatte und unverändertes Morphin resultierte.

Bei mehreren Versuchen, die bei höheren Temperaturen vorgenommen wurden, trat eine tiefergreifende Zersetzung ein; es resultierten braun gefärbte Reactionsprodukte, aus deren Lösung durch Ammoniak, Natriumcarbonat etc. dunkelbraun bis dunkelgrün gefärbte amorphe Massen ausgeschieden wurden, aus denen ebensowenig wie aus dem alkalischen Filtrat ein krystallisierbarer Körper isoliert werden konnte.

Aus den angeführten Versuchen ergiebt sich, dass das Verhalten des Morphins gegen Aethylenbromid, Methylenjodid und Monochloressigsäure ein anderes ist, wie zum Beispiel das des Brucins und Strychnins, dass das Morphin nicht mit der Leichtigkeit wie die letzteren, mit jenen Körpern Additionsprodukte liefert. Diese Verschiedenheit des Morphins von jenen Alkaloiden ist jedenfalls auf das Vorhandensein der Alkohol- und der Phenylhydroxylgruppe im Morphin zurückzuführen.

Beitrag zur Kenntniss der Eschscholtziabasen.

Während ich mit der vorliegenden Arbeit beschäftigt war, erschien in der pharmazeutischen Zeitung[1]) eine Mitteilung, nach der von Baudet und Adrian[2]) in der Eschscholtzia californica Morphin entdeckt sein sollte.

Da bis dahin ausser in Papaver somniferum noch in keiner anderen Papaveracee Morphin gefunden war, so erschien es von hohem Interesse im Anschluss an die vorliegende Arbeit zu untersuchen, ob sich das Vorkommen von Morphin in der Eschscholtzia californica wirklich bestätigen liess.

[1]) Pharm. Zeit. XXXIV 3. 9/1.

[2]) Archives de Pharm. de Paris et Schweizer Wochenschr. f. Pharm. No. 52.

Auf Grund der beobachteten Wirkung wird die Eschscholtzia calif. seit einer Reihe von Jahren von amerikanischen Ärzten als Ersatz für Opium angewandt.

Eschscholtzia californ. Cham.[1]) gehört zu der, der Familie der Papaveraceen angehörenden, von Californien bis Neu-Mexiko verbreiteten Gattung Eschscholtzia und findet sich auf trocknen, sterilen Sandflächen Californiens. Es ist eine zweijährige Pflanze mit ästigem Stengel, fein zerteilten Blättern und einem grossen Reichthum langgestielter, grosser, glänzend gelber Blüten.

Der letzteren Eigenschaft wegen wird die Pflanze seit einer Reihe von Jahren in unseren Gärten häufig als Zierpflanze cultiviert.

Das mir zur Untersuchung zu Gebot stehende Material entstammte dem botanischen Garten zu Marburg.

Für diese Untersuchung schlug ich den folgenden Weg ein:

Nach dem Trocknen und Zerkleinern des in der Blütezeit mit der Wurzel gesammelten Krautes wurde dasselbe so lange mit stark mit Essigsäure angesäuertem Alkohol ausgezogen, bis es vollständig erschöpft war. Und zwar macerierte ich erst jedesmal das Kraut mit dem Alkohol einen Tag hindurch, erwärmte dann circa einen halben Tag auf dem Wasserbade, um darauf den Alkohol abzupressen.

Nach dem Abdestillieren des Alhohols wurden die verschiedenen Auszüge vereinigt und zum Extract eingedampft.

Das so gewonnene Extract nahm ich mit essigsäurehaltigem Wasser auf, wobei ziemlich viel chlorophyllhaltige, harzartige Bestandteile ungelöst zurückblieben.

Die nach dem Absetzen und Filtrieren erhaltene klare Lösung machte ich mit Natronlauge alkalisch. Es entstand hierdurch ein nach dem Auswaschen mit Wasser kaffeebraun gefärbter Niederschlag.

Diesen versuchte ich nun zunächst durch Lösen in salzsäurehaltigem Wasser und Ausfällen der Lösung mit Ammoniak

[1]) Decand. Prodomus III. 344.

zu reinigen. Es blieb hierbei zwar ziemlich viel einer dunkelbraunen, harzartigen Substanz ungelöst, der erhaltene Niederschlag war aber noch fast ebenso dunkel gefärbt, wie zuvor.

Nach vergeblichen Versuchen, durch Ausziehen mit Alkohol, Chloroform, Aether etc. einen krystallisierbaren Körper zu erhalten, löste ich die gesamten Rückstände wieder in salzsäurehaltigem Wasser auf, versetzte die Lösung mit Platinchlorid und zerlegte dann das ausgeschiedene Doppelsalz mit Schwefelwasserstoff.

Nach Verjagung des Schwefelwasserstoffs und dem Abfiltrieren des Schwefelplatinniederschlages resultierte eine gelbliche Flüssigkeit, in der durch Wismuthjodidjodkalium eine ziemlich starke Fällung verursacht wurde.

Da die Lösung beim Einengen keine Krystalle lieferte, so versetzte ich sie mit Ammoniak im geringen Ueberschuss. Es entstand hierbei ein dunkelgefärbter Niederschlag, aus dem ich mit Alkohol geringe Mengen eines alkaloidartigen Körpers ausziehen konnte, der mit Wismuthjodidjodkalium einen reichlichen Niederschlag und ausserdem die nachfolgenden Reactionen gab.

Reagens:	Reactionen:
Conc. Schwefelsäure	*violett*, allmälig heller, zuletzt schmutzig gelb.
Conc. Salpetersäure	*schön orange*, beständig.
Erdmann's Reagens	*blauviolett*, bräunlich.
Froehd'es Reagens	*violett*, langsam bräunlich werdend.
Vanadinschwefesläure	*bräunlich violett*, schön braun, sehr beständig.

In dem ammoniakalischen Filtrat wurde nach dem Ansäuren durch Wismuthjodidjodkalium keine Fällung hervorgerufen.

Die von dem durch Natronlauge erzeugten Niederschlag abfiltrierte, alkalische Flüssigkeit wurde in einem Scheidetrichter so lange mit Chloroform ausgeschüttelt, bis davon nichts mehr aufgenommen wurde. Die vereinigten Chloroformauszüge lieferten nach dem Abdestillieren des Chloroforms

einen braunen Rückstand, der sich fast vollständig in salzsäurehaltigem Wasser löste.

Diese salzsaure Lösung wurde filtriert und mit Ammoniak im geringen Ueberschuss versetzt, wobei sofort ein dicker graugelber Niederschlag entstand, der nach dem Absetzen abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und nach dem Trocknen in Alkohol gelöst wurde. Beim freiwilligen Verdunsten dieser Lösung schieden sich ziemlich reichliche Mengen von gut ausgebildeten, bräunlich gefärbten Krystallen aus.

Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol gelang es, rein weisse Krystalle zu erzielen, deren Schmelzpunkt zwischen 204° nnd 205° lag, und die folgende Alcaloidreactionen gaben:

Reagens:	Reactionen:
Conc. Schwefelsäure	*blauviolett*, allmälig in *blaugrün* übergehend.
Conc. Salpetersäure	*gelb.*
Froehd'es Reagens	violett, grün } schnell vorübergehend, *tiefblau*, anhaltend, blaugrün, *gelbgrün.*
Erdmann's Reagens	grün mit violetten Streifen, rasch vorübergehend, *kornblumenblau* anhaltend, blaugrün, *grün.*
Vanadinschwefelsäure	*intensivgrün*, violett } schnell vorübergehend. *intensivblau*, sehr beständig.

Diese Reactionen sowohl, wie auch die Krystallform, die Löslichkeitsverhältnisse und der gefundene Schmelzpunkt stimmen vollständig mit den Eigenschaften des im Chelidonium majus enthaltenen Protopins [1]) überein, woraus wohl mit ziemlicher Sicherheit auf die Identität der beiden Alcaloide geschlossen werden kann.

[1]) Selle, Inaugural-Dissert. Erlangen.

Aus den alkoholischen Mutterlaugen des vorstehend beschriebenen Alkaloids gelang es, einige wenige warzenförmig gruppierte Krystalle zu isolieren, die nach dem Umkrystallisieren aus Alcohol sowohl einen andern Schmelzpunkt besassen, als auch andere Reactionen lieferten, wie die zuerst erhaltenen Krystalle.

Der Schmelzpunkt lag bei 196°.

Die Reactionen waren die folgenden:

Reagens:	Reactionen:
Conc. Schwefelsäure	gelb, schnell in *rötlich violett* übergehend, wenig beständig.
Conc. Salpetersäure	*schwach gelb.*
Erdmann's Reagens	*prachtvoll violett,* langsam in *orange* übergehend.
Froehd'es Reagens	*prachtvoll violett* anhaltend, langsam in gelbgrün und schliesslich in gelb übergehend.
Vanadinschwefelsäure	*prachtvoll blauviolett,* blau, allmälig *intensiv grün,* schliesslich gelb.

Nach dem Ausschütteln mit Chloroform versetzte ich zur Isolierung des etwa vorhandenen Morphins die alkalische Extraktlösung mit Chlorammonium, filtrierte dann den entstandenen Niederschlag ab, um das Filtrat nochmals mit Chloroform auszuschütteln.

Es ging hierbei nur wenig in Lösung. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wurde der Rückstand in salzsäurehaltigem Wasser gelöst, die Lösung mit Ammoniak ausgefällt und der hierbei erhaltene geringfügige Niederschlag mit dem Chlorammonium-Niederschlag vereinigt.

Dieser wurde nun zunächst mit Alkohol ausgezogen. Es ging hierbei nur wenig in Lösung und gelang es nicht, daraus einen alkaloidartigen Körper zu isolieren.

Den Rückstand löste ich in salzsäurehaltigem Wasser auf und setzte dann Ammoniak im geringen Ueberschuss zu. Der hierdurch erhaltene Niederschlag wurde nach dem Trocknen

mit Alkohol ausgekocht, wobei ein Teil in Lösung ging. Da in der salzsauren Lösung des vom Alkohol Ungelösten durch Wismuthjodidjodkalium nicht die geringste Fällung hervorgerufen wurde, so konnte dieser Teil unberücksichtigt bleiben.

Aus dem vom Alkohol Gelösten gelang es mir, weder aus alkoholischer Lösung, noch bei Versuchen mit verschiedenen anderen Lösungsmitteln einen Körper von der erforderlichen Reinheit zu isolieren. Ich löste deshalb nach dem Verjagen der Lösungsmittel die gesamten Rückstände in verdünnter Salzsäure auf, um darauf die erhaltene Lösung mit Platinchlorid zu versetzen und das ausgeschiedene Doppelsalz durch Schwefelwasserstoff zu zerlegen.

Da die nach dem Abfiltrieren des Schwefelplatinniederschlages erhaltene gelb gefärbte Lösung beim Einengen keine Krystalle lieferte, so verdünnte ich sie wieder und setzte dann Ammoniak im Ueberschuss zu, wodurch ein schwacher Niederschlag erzeugt wurde, der nach dem Absetzen gesammelt und mit Wasser ausgewaschen wurde. In der Lösung desselben rief Wismuthjodidjodkalium eine Fällung hervor. Die Menge des gewonnenen Alkaloids war so gering, dass ich durch Verdunsten der alkoholischen Lösung nur ein dünnes krystallinisches Häutchen erzielen konnte, welches gerade genügte, um die folgenden Reactionen auszuführen:

Reagens:	Reactionen:
Conc. Schwefelsäure	gelblich.
Conc. Salpetersäure	gelb.
Erdmann's Reagens	orange.
Froehd'es „	schmutzig braun, langsam in braungelb übergehend.
Vanadinschwefelsäure	bräunlich, rötlich gelb.

Die Fällbarkeit durch Ammoniak, sowie die Uebereinstimmung der Reactionen machen es wahrscheinlich, dass das vorstehend behandelte Alkaloid identisch mit dem von Selle [1]) im Chelidonium majus gefundenen Alkoloid II ist.

[1]) Inaugural-Dissertation. Erlangen.

Nachdem der Ammoniakniederschlag abfiltriert war, gelang es mir, aus der ammoniakalischen Lösung durch mehrmaliges Ausschütteln mit Chloroform eine minimale Menge eines alkaloidartigen Körpers zu gewinnen, der mit Wismuthjodidjodkalium einen reichlichen Niederschlag lieferte und folgende Reactionen gab:

Reagens:	Reactionen:
Conc. Schwefelsäure	*violett*, bräunlich.
Conc. Salpetersäure	*orange*.
Erdmann's Reagens	grünlich gelb, schnell in *orange* übergehend.
Froehde's Reagens	*violett*, bräunlich-gelb, grünlich.
Vanadinschwefelsäure	schmutzig violett, *braunrot*, langsam gelb.

Die Resultate der vorliegenden Versuche lassen sich kurz in Folgendem zusammenfassen:

I. Morphin.

1) Diacetylmorphin lässt sich durch Einwirkung von Acetylchlorid auf Morphin leichter rein erhalten, wie durch die Einwirkung von Essigsäureanhydrid.

2) Die Acetylgruppen des Diacetylmorphins lassen sich durch Verseifung nicht bestimmen.

3) Durch Kochen von Diacetylmorphin mit Wasser wird eine Acetylgruppe abgespalten, es resultiert α-Monoacetylmorphin.

4) Durch Kochen des Diacetylmorphins mit Wasser lässt sich das α-Monoacetylmorphin bei weitem leichter erhalten, wie durch Einwirkung von Eisessig auf Morphin.

5) Im α-Monoacetylmorphin ist die Acetylgruppe in die Alkoholhydroxylgruppe des Morphins, im β-Monoacetylmorphin in die Phenylhydroxylgruppe eingetreten.

6) Es existieren nur zwei Monoacetylmorphine, was der einfachen Morphinformel entspricht.

7) Durch Einwirkung von verdünnter Salpetersäure auf Diacetylmorphin wird nicht in gleicher Weise, wie es bei der Einwirkung derselben auf Codeïn der Fall ist, ein Nitroderivat erhalten.

8) Brom wirkt ebenfalls nicht so glatt auf Diacetylmorphin ein, wie auf Codeïn.

9) Durch Einwirkung von überschüssigem Benzoylchlorid auf Morphin entsteht kein Tri- sondern ein Dibenzoylmorphin.

10) Durch Behandlung des Dibenzoylmorphins mit Salzsäure lässt sich ein amorphes Hydrochlorat erhalten.

11) Aus dem Dibenzoylmorphin lässt sich nicht, analog dem Diacetylmorphin, durch Kochen mit Wasser eine Benzoylgruppe abspalten.

12) Bei der Einwirkung von überschüssigem Acetylchlorid auf Oxydimorphin wird Tetraacetyloxyidimorphin gebildet, woraus hervorgeht, dass im Oxydimorphin die Hydroxylgruppen der beiden Morphinmoleküle intact erhalten sind.

13) Bei der Einwirkung von überschüssigem Acetylchlorid auf Apomorphin entsteht ein Monoacetylderivat, woraus sich ergiebt, dass bei der Bildung des Apomorphins aus dem Morphin eine Hydroxylgruppe und zwar wahrscheinlich die Alkoholhydroxylgruppe ausgetreten ist.

14) Durch den Eintritt der Acetylgruppe wird die Beständigkeit des Apomorphins etwas erhöht, was aus der Darstellbarkeit des Platindoppelsalzes hervorgeht.

15) Durch Einwirkung von Äthylenbromid, Methylenjodid sowie von Monochloressigsäure auf Morphin konnten keine Additionsprodukte erhalten werden.

II. Eschscholtziabasen.

16) Aus der Eschscholtzia californica konnte kein Alkaloid isoliert werden, dem die Reaktionen des Morphins zukommen.

17) Aus den erhaltenen Reaktionen zu schliessen, sind mindestens 5 verschiedene, alkaloidartige Körper in der Eschscholtzia californica enthalten, davon vier in sehr geringer, einer in etwas beträchtlicherer Menge.

18) Letzteres Alkaloid ist identisch mit dem in dem Chelidonium majus enthaltenen Protopin.

19) Das eine, der in geringer Menge vorhandenen Alkaloide ist wahrscheinlich identisch mit dem Alkaloid II des Chelidonium majus.

20) Durch den Nachweis von Protopin in der Eschscholtzia californica wird die Vermutung Selle's,[1]) dass das Protopin ausser in Chelidonium majus jedenfalls auch noch in anderen Papaveraceen vorkommt, bestätigt.

21) Das Protopin ist seiner ähnlichen physiologischen Wirkung wegen wahrscheinlich für Morphin gehalten worden.

---

[1]) Inaugural-Dissert. Erlangen.